

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Zur Frage der Anenkephalie

(Präparation von 9 Fällen des Pathologischen Institutes Basel)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PHILIPPE ROCHES
von Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.
1951

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Zur Frage der Anenkephalie

(Präparation von 9 Fällen des Pathologischen Institutes Basel)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PHILIPPE ROCHES

von Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1951

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. *A. Werthemann*.

Tag der Promotion: 5. Juli 1950.



I. EINLEITUNG

Mißbildungen sind nach H. ECKHARDT definiert als «das Ergebnis physiologisch begonnener und dann vorübergehend oder dauernd abnorm verlaufener Entwicklungsvorgänge; physiologisches *und* pathologisches Geschehen führen zu dem anatomischen Substrat einer Mißbildung».

Über die kausalgenetischen Ursachen der Mißbildungen sind die verschiedensten Theorien aufgestellt worden. Im wesentlichen, folgt man GRUENWALD, sind zwei Möglichkeiten vorhanden:

1. Ein äußeres schädliches Moment, das in einem bestimmten Stadium einen bis dahin normalen Keim angreift. GRUENWALD bezeichnet dies als *Umweltsfaktor*. Für die Anenkephalie wurden von den älteren Autoren umweltsbedingte, mechanische oder entzündliche Ursachen verantwortlich gemacht, wie fötale Meningitis, Hydrokephalus, Räumangel usw. (MORGAGNI, HALLER, RIBBERT, DARESTE u. a.).

2. Innere, keimeigene Faktoren, die in einem bestimmten Stadium der Entwicklung zur Auswirkung kommen. Sowohl die Tatsache, daß die typischen Mißbildungen in immer wieder gleichen, syndromartigen Bildern von konstantem Bauplan auftreten, als auch die Beobachtung von familiärer Häufung typischer Kopfmißbildungen – wie Cyclopie –, ließ *genetische Ursachen* dieser Entwicklungsstörungen vermuten.

Durch die *experimentelle Teratologie* wurden wesentliche Punkte der Kausal- und Formalgenese erhellt. Einerseits gelang es, durch physikalische und chemische Einwirkungen aller Art auf das Ei oder den jungen Embryo praktisch alle typischen Mißbildungen künstlich zu erzeugen (ST. HILAIRE, DARESTE, später STOCKARD u. a.). Dabei konnte STOCKARD nachweisen, daß nicht das äußere Agens, sondern der Zeitpunkt seiner Einwirkung auf den Keim für die resultierende Mißbildung spezifisch ist. Es besteht sogenannte Phasenspezifität, das heißt, der teratogenetische Faktor, welcher Art er sei, muß in einem ganz bestimmten Moment der embryonalen Entwicklung zur Anwendung gelangen, um eine bestimmte Mißbildung hervorzurufen. SPEMANN verfolgte in seinen kausalanalytischen Experimenten die Gastrulationsvorgänge bei Amphibien genau und konnte feststellen, daß erst am Ende der Gastrulation die Determination des Zentralnervensystems stattfindet. Dabei besitzt die dorsale Urmundlippe Induktionsfähigkeit und wirkt als Organisationszentrum (Prinzip der abhängigen Differenzierung). Der Autor konnte im sich einstülpenden Mesoderm einen Kopf- und einen Rumpforganisator unterscheiden. Schädigt man den Organisator in seiner empfindlichen Phase, das heißt in der teratologischen Terminationsperiode, so entstehen typische Mißbildungen (Versuche von TOENDURY durch operative Defektsetzung in der dorsalen Urmundlippe, durch chemische Schädigung des Induktors oder durch Änderung der Zellkonstitution). Erklärten diese Experimente den teratologischen Mechanismus bei Schädigung des Keimes, so bewiesen andererseits die Versuche von WRIGHT

und WAGNER die Möglichkeit erblicher Ursachen typischer Mißbildungen. Unter den Nachkommen röntgenbestrahlter Meerschweinchen konnten die Autoren eine fast lückenlose Reihe typischer Kopfmißbildungen auftreten sehen. LITTLE, BAGG und CHESLEY konnten bei Mäusen den Erbgang experimentell erzeugter Mißbildungen genau verfolgen. Es handelte sich um mutierte Gene, die homozygot auftretend letal wirksam waren. Nach HADORN beruht das Auftreten von Letalfaktoren im Experiment auf Ausfällen von Chromosomenstücken (deficiencies). So können Gen-Änderungen durch Chromosomenbestrahlung mit Röntgen-, Gammastrahlen, UV.-Licht usw. verursacht werden. Dabei ist die Zahl der neuentstandenen Letalfaktoren proportional der Bestrahlungsdosis. Spontane Letalfaktoren, die im Tierreich sehr verbreitet sind, haben sicher auch beim Menschen einen wesentlichen Anteil bei der Kausalgenese typischer Mißbildungen. Dies um so mehr, als in den primitiven Stadien, da zum Beispiel die typischen Kopfmißbildungen entstehen müssen, äußere mechanische Einwirkungen kaum eine Rolle spielen können und chemische Agentien die Frucht allgemein treffen und zum Absterben bringen. Es ist nach KELLER als wahrscheinlich anzunehmen, daß bei der Genese der typischen Kopfmißbildungen des Menschen Kernfaktoren im Vordergrund stehen, einerseits als erworbene Keimdefekte der Eltern, anderseits als schädigende Gen-Mutanten (Letalfaktoren). Dem gegenüber müssen die experimentell erzeugten Mißbildungen als Phänokopien der spontan auftretenden, genetisch bedingten angesehen werden.

Das Ziel dieser Arbeit soll nun sein, die wesentlichsten Punkte der Morphologie der Anenkephalen zusammenzustellen, gestützt einerseits auf Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Universität Basel, andererseits auf die wichtigste, über Anenkephalie erschienene Literatur. Dabei wird mit Absicht auf die Formalgenese im einzelnen nicht eingegangen, da die diesbezüglichen Theorien den Rahmen unserer Arbeit überschreiten würden.

II. DIE MORPHOLOGIE DER ANENKEPHALEN

Zusammenstellung aus der Literatur

Der Ausdruck «Anencephalie» stammt von GEOFFROY SAINT-HILAIRE, aber JOHANN FRIEDRICH MECKEL beschreibt diese Mißbildung schon in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie 1816.

Definition: Außer durch die mehr oder weniger vollständige Aplasie des Gehirns ist die Anenkephalie gekennzeichnet durch eine Spaltmißbildung des Schädels (Kranioschisis), die ebenfalls verschiedene Grade aufweisen kann. Das Rückenmark kann dabei normal ausgebildet sein, oder es besteht eine partielle bzw. totale Rachischisis mit entsprechender Amyelie.

SCHWALBE teilt die Kranioschisis nach dem Ausmaß der Spaltung grundsätzlich in zwei Gruppen ein:

a) Kranioschisis totalis = (Holo) *Akranie*. Das Gehirn ist dabei gar nicht vorhanden oder nur durch pseudokenkephalisches Gewebe vorgetäuscht: (Holo) *Anenkephalie*.

b) *Kranioschisis partialis* = *Meroakranie* (Hemikranie). Der Hirnschädel ist noch teilweise erhalten und beherbergt Rudimente von Gehirn: *Meroanencephalie* (Hemikephalie).

SKELETT

1. Schädel

Bei der *Holoakranie* fehlt das Schädeldach vollkommen. Das Foramen occipitale ist nach hinten rinnenförmig geöffnet. Das Stirnbein ist auch in der Pars orbitalis zu einer schmalen Leiste verkümmert, wodurch die Orbitalhöhe stark verkürzt erscheint. Die Parietalschuppen fehlen oder lassen sich nur als schmale Spangen hinter den Frontale-Rudimenten erkennen. Die Schläfenbeinschuppen sind kaum angedeutet. Die Hinterhauptsschuppen sind immer vorhanden, und zwar in zwei getrennten flügel förmigen Anlagen, die nach lateral und unten geklappt, die hintere Schädelbasis beidseits «scheuklappenartig» umfassen (VON GIERKE, MATERNA). Diese eigentümliche Umklappung der Occipitalschuppen trägt wesentlich zur scheinbaren Verbreiterung der Schädelbasis und zur Verkürzung des Halses der Anenkephalen bei. Die Schädelbasis selbst ist in allen Dimensionen wesentlich verkleinert (MATHIS). Die vorderen Schädelgruben fehlen vollständig, die mittleren meist auch. Die hintere Schädelgrube stellt eine senkrecht gelagerte Halbringplatte dar. Die Felsenbeinpyramiden sind plump und mehr oder minder frontal eingestellt, wodurch die Anuli tympanici nach unten rücken und sich medial einander nähern. Das Keilbein zeigt verschiedene Besonderheiten: einmal ist das Corpus gedrunken, die Fossa hypophyseos, wenn überhaupt ausgebildet, klein und seicht, das Dorsum sellae verläuft horizontal. Den Canalis kraniopharyngicus fanden HABERFELD, MAUKSCH und KOHN in einem großen Teil der von ihnen untersuchten Fälle offen, was normalerweise bei Neugeborenen nie der Fall ist. Alae magnae und die übrigen Fortsätze des Keilbeins sind nur als verkümmerte Höcker zu finden. Pars basilaris und Partes laterales sind immer getrennt. Das Hinterhauptsloch bleibt nach hinten weit offen, da sich die beiden verkümmerten Anlagen der Hinterhauptsschuppen nicht vereinigen. Nun weist die Schädelbasis der Anenkephalen noch abnorme Krümmungen in sagittaler Richtung auf – ERNST spricht von einer «Kyphose der Schädelbasis» –, indem der Clivus gegen den Keilbeinkörper abgewinkelt erscheint. DEPPE und HAMMER stellten fest, daß der Winkel zwischen dem Keilbeinkörper und der Pars basilaris des Occipitale um so größer wird, je hochgradiger die Spaltung der Schädels ist.

Bei der *Meroakranie* (Hemikranie) ist das Hinterhauptsloch geschlossen, die Seitenwände des Hirnschädels sind teilweise erhalten, da die Temporalschuppen einigermaßen aufgerichtet bleiben. Je nach Lage und Ausdehnung der partiellen Spaltung können auch Teile des Schädeldaches vorhanden sein. Es bleibt bei einem medianen Defekt von wechselnder Größe, der Teile der Frontal-, Parietal- oder Occipitalschuppen erfaßt, wobei die verbleibenden Teile verkümmert erscheinen.

Die Schädelbasis ist auf ähnliche, aber weniger intensive Weise verunstaltet wie bei der *Holoanencephalie*.

Im allgemeinen zeichnet sich der *Gehirnschädel*, soweit er ausgebildet ist, bei beiden Formen durch Verdickung der Knochen und Verknöcherung der Nähte aus (ERNST). Die Defekte scheinen im großen und ganzen mit dem Umfang der Hirnmißbildung parallel zu gehen (ERNST, VON MATERNA bestritten). Auffällig ist, daß selbst bei hochgradig verunstalteten Schädeln die Öffnungen in der Schädelbasis zum Durchtritt der Nerven und Gefäße relativ normal ausgebildet bleiben (HAMMER).

Der *Gesichtsschädel* zeigt ebenfalls typische Veränderungen. HAMMER untersuchte die Verhältnisse sehr genau. Die Orbitaleingangsebenen sind nach hinten

und außen geneigt. Zusammen mit der fehlenden Ausbildung des Gehirnschädels und der mangelhaften Aufrichtung des Frontale gibt dies den Anenkephalen das krötenkopffähnliche Aussehen. Je nach dem Winkel, den der Clivus mit dem Keilbein bildet, kommt es zu Pro- oder Opisthognathie. Das ganze Gesicht wird durch die Knickungen der Halswirbelsäule (siehe später) nach oben gedreht (Uranoskopie). HAMMER unterscheidet nach der Form des Gaumens eine «schmalschnauzige» und eine «breitschnauzige» Form; bei der letzteren besteht meist eine Palatoschisis. Selten wird bei der Anenkephalie eine «Doggennase» beobachtet (DEPPE), das heißt Kranioschisis frontoparietalis, bei der die Nasenhälften unvereinigt bleiben.

2. Wirbelsäule

Außer der mit Kranioschisis oft verbundenen Rachischisis weist die Wirbelsäule der Anenkephalen oft noch andere typische Veränderungen auf. Einmal abnorme Krümmungen und Knickungen, die am auffälligsten an der Hals- und oberen Brustwirbelsäule zu finden sind. Die Halswirbelsäule kann eine scharfe lordotische Knickung nach vorn ausführen und im oberen Teil parallel zur Schädelbasis verlaufen, was zu scheinbarem Fehlen des Halses und abnormer Aufwärtsrichtung des Gesichtes führt (MATERNA). Aber auch ohne dies, selbst bei der Meroakranie, zeichnet sich die Wirbelsäule durch abnorme Lordosen, Skoliosen und Kyphosen aus (GIORDANO, MATHIS). Durch Verschmelzung oder Getrenntbleiben symmetrisch angelegter Knochenkerne kommt es zu Verlagerungen und Verkrümmung einzelner Wirbelkörper (MATHIS). Die Halswirbelsäule kann Y-förmig gestaltet sein, wenn auch ventral eine Spaltung auftritt (VON GIERKE).

Die Fontanella lumbosacralis, welche bei der Geburt physiologischerweise noch offen liegt, darf nicht mit einer pathologischen Spaltbildung verwechselt werden (HINTZE, NUVOLE).

3. Übriges Skelett und Bewegungsapparat

Im allgemeinen ist das Skelett normal geformt, aber hypoplastisch entwickelt (BROWNE).

GIORDANO bestimmte die Reife seiner Anenkephalen nicht nach äußeren Messungen, sondern nach den Gewichtsverhältnissen der wichtigsten Organe zueinander. Er kam dabei zu folgenden Feststellungen:

a) Es besteht keine normale Beziehung nicht nur zwischen den Schwangerschaftsdaten und der Entwicklung des anenkephalen Föten, sondern auch zwischen den Gewichten seiner Organe einerseits und der Reife seiner Allgemeinentwicklung andererseits.

b) Beim Anenkephalen kommt es zu einem Zustand allgemeiner Hypoplasie aller Organe des Stütz- und Bewegungsapparates («... di tutti i sistemi della vita di relazione fino all'apparato scheletrico»), während die Organe des vegetativen Systems – mit Ausnahme der endokrinen Drüsen – normal entwickelt sind.

Aus dieser Tatsache seien die bei Anenkephalen häufigen Hernien und Verlagerungen von Eingeweiden zu erklären: die normal großen Organe finden im hypoplastischen Körper keinen Platz mehr. GIORDANO spricht von einem «nanismo anencephalico».

NERVENSYSTEM

1. Gehirn

Bei Holoanencephalie findet sich definitionsgemäß keine Spur von organisiertem Nervengewebe im Bereich des Schädels; bei Meroanencephalie bestehen noch Teile des Rhombenkephalon und oft auch noch Reste des Mesenkephalon. In allen Fällen aber ist die Schädelbasis im Gebiet des Defektes von einer Masse bedeckt, welche lateral in die behaarte Kopfhaut, kaudal in die von Pia bedeckten

Hirnreste bzw. ins Rückenmark übergeht. Diese Masse kann nur als dünne Membran vorhanden sein oder als voluminöse pseudencephalische Wucherung dem Kopf des Anenkephalen wie eine Kappe oder eine gelappte Geschwulst aufsitzen. VON RECKLINGHAUSEN bezeichnete sie als *Area cerebrovasculosa*, im Rückenmark analog *Area medullovasculosa*.

a) *Area cerebrovasculosa*

Makroskopisch imponiert die *Area* als schwammige, bläulichrote, gelappte Formation, welche äußerlich oft Gehirn mit unregelmäßigen Gyri und Sulci nachahmt. Auf Schnitt erweist sie sich als außerordentlich blutreich, durchsetzt von großen, unregelmäßigen Hohlräumen, die durch bindegewebige Septen voneinander getrennt sind, und von kleinen Zysten und Blutungen.

Die *Area* ist außen meist nur von einer dünnen Haut bedeckt, die das blutreiche Gewebe durchschimmern läßt, kann aber auch von normaler Haut überzogen sein (ERNST), wobei es sich hier allerdings wahrscheinlich um sekundäre Dermatisierung handelt. ERNST führt aus, daß die *Area cerebrovasculosa* (analog die *Area medullovasculosa*) in der Regel außen allmählich in die zarte, durchsichtige *Zona epitheloseosa* übergeht, welche ihrerseits an die mit Wollhaaren bedeckte *Zona dermatica* grenzt, so daß der Defekt oft von einem Haarkranz umgeben erscheint. Allerdings sind am Schädel die Verhältnisse meist weniger übersichtlich als am Rückenmark.

Histologisch bietet das pseudencephalische Gewebe der *Area* folgendes Bild (ERNST, ZINGERLE, VERAGUTH, ARNOLD, MONAKOW, OSSENKOPP, SOKOLANSKY, GIORDANO, nach letzterem zit. OPOCHER): Das Gewebe ist bedeckt von mehrschichtigem Plattenepithel oder auch von einschichtigem Zylinderepithel (ARNOLD). Darunter findet sich kollagenes Bindegewebe, das von zahlreichen, strotzend gefüllten Blutgefäßen durchsetzt ist. Diese Gefäße erinnern an Kapillaren, sind sehr dünnwandig und weiten sich manchmal zu lakunenartigen Räumen aus. Man sieht zahlreiche Blutungen. Weiter innen liegen zwischen Inseln von argyrophilem Bindegewebe kleine Zysten, die von einschichtigem kubischem Epithel ausgekleidet sind und zum Teil papillomatöse Wucherungen aufweisen. Die Zysten enthalten bald Blut, bald eine hyaline Masse (ARNOLD). Weiter ist die *Area* von großen, unregelmäßig gelagerten und geformten Hohlräumen durchsetzt, die ebenfalls von einschichtigem, bald plattem oder kubischem, bald hoch zylindrischem Epithel bekleidet sind. Dieses bildet oft Falten und Wucherungen, die sich, von einem Bindegewebsstreifen begleitet, ins Innere der Hohlräume vorwölben. Das Lumen der Hohlräume enthält eine klare Flüssigkeit.

Endlich beschreiben ERNST und GIORDANO Züge und Knoten von gliaartigem Bau: kompaktes, fein netzförmiges Gewebe mit kleinen dreieckigen, polygonalen oder sternförmigen Zellen und feinen Fasern, darin unregelmäßige, kleine, mit Ependym ausgekleidete Hohlräume. ARNOLD fand unter der Epithelschicht der Hohlräume eine lockere Schicht von spindelförmigen Zellen, die er als Neuroblasten deutet.

Reifes Nervengewebe, Ganglienzellen wurden selten gefunden. Nur MONAKOW beschreibt Rudimente von nervösen Elementen: marklose, vereinzelt auch markhaltige Fasern, einzelne Nervenzellen und Neuroblasten. VERAGUTH fand sogar eine gewisse Schichtung der Elemente, die in seinem Fall teils aus Pyramidenzellen, teils aus hellen, spindel- und birnförmigen Zellen bestanden.

Bei *Meroanencephalie* finden sich im Bereich des Schädels außer der besprochenen Substantia oder *Area cerebrovasculosa* noch mehr oder weniger ausdifferenzierte Teile des Gehirns, und zwar handelt es sich meist um Teile des Rhombenkephalon und manchmal auch um Rudimente des Mesencephalon.

Makroskopisch bietet sich etwa folgendes Bild: das Proencephalon fehlt stets. Das Mittelhirn ist in seltenen Fällen noch hypoplastisch entwickelt (MONAKOW). ARNOLD beschreibt die Vierhügel als Platte, aus der die Sehnerven austreten.

Im Metenkephalon fand ERNST Teile des Kleinhirns mit dem Wurm, ARNOLD nur ein rudimentäres Kleinhirn und SOKOLANSKY an dessen Stelle eine Zyste.

Die Brücke wird oft nur als Platte beschrieben. Immerhin beobachtete ERNST zwei bandförmige Streifen, die aus der Brücke nach vorn in die Area führten und vielleicht als Hirnschenkel gedeutet werden müssen. An der Medulla oblongata sind die Pyramiden meist nicht sichtbar, die Oliven nur als kleine Höcker. Histologisch findet man bei diesen Hirnresten eine kümmerliche Entwicklung der nervösen Formationen bei starker Glia-Entwicklung, außerdem zahlreiche Blutungen.

Die *Pia* zeigt charakteristische Veränderungen: überall ist sie verdickt, mit zahlreichen Gefäßen, deren Wände ebenfalls verdickt und von Rundzellinfiltraten durchsetzt sind (SOKOLANSKY).

b) *Hirnnerven*

Die Hirnnerven fand MONAKOW bei Anenkephalen stark verändert als marklose, dünne, aus Stroma bestehende Fäden, die blind in der Area enden. Der Opticus bestand aus einer 1 cm langen, dünnen Scheide, welche blind im Keilbein aufhörte. SOKOLANSKY untersuchte einen Nervus opticus histologisch und fand gliöses Stroma mit Zwischenlagen von Bindegewebe, das von kleinen Hohlräumen durchsetzt war. Myelinisierte Fasern konnten nicht nachgewiesen werden.

In dem von MONAKOW untersuchten Schädel waren folgende Hirnnerven vorhanden: II, III, VI, VII, VIII und X. SOKOLANSKY konnte dazu noch V, IX, XI und XII nachweisen.

Bei Meroanencephalen wies ARNOLD alle Hirnnerven außer I nach; sie endeten als dünne Fäden in der Area.

Die *Kopfganglien* wurden zum größten Teil nachgewiesen, wenn auch verkümmert (LEONOWA, VERAGUTH). Offenbar entwickeln sich die Ganglien des Kopfes – analog den Spinalganglien – unabhängig vom Gehirn (bzw. vom Rückenmark).

2. Rückenmark

Das Rückenmark kann bei Anencephalie verschieden beteiligt sein: Totale *Amyelie* bei Kraniorachischisis totalis, partielle *Amyelie*, *Mikromyelie* bis fast normales Rückenmark, bei dem nur der Markmantel etwas kümmerlich entwickelt ist. Immerhin gibt es einige typische Veränderungen.

Einmal findet man immer eine *Mikromyelie*, bei der die weiße und die graue Substanz verringert sind, besonders aber gewisse Teile der weißen. Makroskopisch sieht das Rückenmark nicht nur dünner aus, sondern es finden sich an den Seiten seichte Furchen. Am meisten betroffen sind immer die Seitenstränge (Pyramiden), weniger die Vorderstränge und am wenigsten die Hinterstränge und die graue Substanz. Die Zahl der Spinalganglien und die hinteren Wurzelpaare bleiben dabei normal. Bei *Amyelie* enden die hinteren Wurzeln blind in der Area medullovasculosa. Ebenso sind die vorderen Wurzeln – bei *Amyelie* allerdings nur schwächig – vorhanden. Fast immer werden im Rückenmark *Blutungen* beschrieben, subdurale Blutergüsse und hämorrhagische Zysten, durch welche die *Pia* verdickt wird und auch Blutungen in der weißen und grauen Substanz, die in jedem Fall von unten nach oben zunehmen. Es entstehen auch innerhalb des Rückenmarks hämorrhagische Zysten, welche das Querschnittsbild verzerren (MONAKOW).

Die *Pia* ist ähnlich verändert wie im Gehirn.

Der Zentralkanal ist sehr oft abnorm gestaltet. Er ist von hohem zylindrischem Epithel ausgekleidet (ARNOLD), oval bis schlitzförmig, kann sich aber auch horizontal einstellen, verzweigen oder selbst verdoppeln. Bei *Amyelie* liegt sein Ependym offen zutage. PETREN beschreibt einen Fall, in dem alle diese Veränderungen sichtbar waren; zusätzlich fand er noch in den oberen Abschnitten eine Syringomyelie, in den unteren eine Hydromyelie.

In grauer und weißer Substanz findet man starke Gliavermehrung. Die Fasern, deren Zellen im Gehirn liegen, fehlen (Pyramiden), hingegen sind die Hinterstränge relativ mächtig ausgebildet.

Die übrigen Fasersysteme sind nur mangelhaft ausgebildet. Vorderhornzellen sind vorhanden, weisen jedoch regressive Veränderungen auf (ERNST, PETREN, SOKOLANSKY). Bei den übrigen Zellen weichen die Beobachtungen stark voneinander ab.

Die spinalen und sympathischen Ganglien fanden alle Untersucher in normaler Anzahl.

3. *Periphere Nerven*

Die peripheren Nerven sind nach MONAKOW, STAEMMLER und SOKOLANSKY in Anzahl und Verlauf normal, nur versagt die Myelinfärbung.

4. *Sinnesorgane*

a) Auge

Das äußere Auge, Cornea, Sklera, Chorioidea, Iris, Linse und Glaskörper sind stets erhalten und normal (ERNST, MONAKOW). Die Chorioidea zeigt stark gefüllte Gefäße. Die Arteria centralis retinae ist normal. Die Retina fand PETREN ausgebildet mit Zapfen und Stäbchen. Beide Körnerschichten sind vorhanden, aber mangelhaft entwickelt (ERNST). Die Nervenfaserschicht und die Ganglienzellschicht fehlen (PETREN)!

b) Innenohr

VERAGUTH fand keine Störungen in den epithelialen Anteilen des Innenohrs, außer daß alle Zellen fehlten, welche mit dem Nervus cochlearis in Verbindung treten sollten, das heißt die HENSENSchen und DEITERSSchen Haarzellen. Sie sind ersetzt durch embryonale Zellen.

Das Ganglion spirale cochleae ist vorhanden.

ENDOKRINE ORGANE

Außer dem Zentralnervensystem und dem axialen Skelett sind auch die endokrinen Drüsen – und hier besonders Hypophyse und Nebennieren – bei Anenkephalie konstant in ihrer Entwicklung gestört. Diese Tatsache war schon den ersten Autoren, die sich mit den Mißbildungen des Zentralnervensystems beschäftigten, bekannt. So erwähnt zum Beispiel J. FR. MECKEL 1816 die Theorie HEWSONS, nach welcher bei Anenkephalie immer eine Aplasie der Nebennieren zu finden sei.

1. *Hypophyse*

BROWNE untersuchte fünf Anenkephale und fand nie eine Hypophyse. Die meisten anderen Forscher (BARLOW, MAUKSCH, KOHN, KIYONO und andere) konnten sie aber bei sorgfältiger Untersuchung nachweisen.

BARLOW	4 Fälle: Hypophyse immer vorhanden
MAUKSCH	9 Fälle: Hypophyse immer vorhanden
KOHN	11 Fälle: Hypophyse immer vorhanden
KIYONO	11 Fälle: Hypophyse 7mal vorhanden

Die Lage der Hypophyse kann eine ganz verschiedene sein. Entweder liegt sie an normaler Stelle in der Sella (MAUKSCH), oder sie liegt im offengebliebenen Canalis craniopharyngicus, oder endlich hängt sie an der Unterfläche des Keilbeinkörpers als Rachendachhypophyse polypenartig in den Epipharynx hinunter. Oft Kombination dieser drei Möglichkeiten, indem ein Teil der Hypophyse zum Beispiel in der Sella liegt und einen Fortsatz in den Kanal sendet. Oder es finden sich im Kanal nur einzelne Inseln von Hypophysengewebe.

Histologie: Der Vorderlappen wurde immer gefunden. Der Hinterlappen ist nie vollkommen ausgebildet; wenn angedeutet, so als Strang oder Insel von homogenem Faserfilz mit kleinen rundlichen Zellen (MAUKSCH, KOHN, KIYONO). Zusammenhang mit dem Gehirn wurde nie nachgewiesen.

KIYONO fand im Vorderlappen vorwiegend eosinophile Zellen, KOHN nur spärliche, dafür ungewöhnlich große, feinkörnige Neutrophile. Im übrigen weist die Drüse strotzend gefüllte, weite Blutgefäße auf. Das Parenchym ist auf schmale Zellbalken zusammengedrängt.

2. Nebennieren

Schon die älteren Autoren erwähnen die Nebennieren-Hypo- oder Aplasie bei Anenkephalen (HEWSON, MECKEL, FOERSTER, BERGMANN, RUGE). WEIGERTH spricht von Nebennieren «en miniature». Nach R. MEYER geschieht die Verkleinerung stets auf Kosten der Rinde, während das Mark gut entwickelt ist. Er untersuchte außerdem zwei junge Anenkephale von zwei und fünf Monaten und fand beim jüngeren die Nebennieren «in Form, Größe und Struktur» völlig normal, beim älteren keine Hypoplasie, sondern lediglich eine Stauung in den inneren Rindenschichten. Er schließt daraus, daß die Nebennieren der Anenkephalen bis zum fünften Monat normal sein können, und daß es von diesem Punkt an zu einer sekundären Atrophie der inneren Schichten der Rinde kommt (bestätigt von GIORDANO). Nach LANDAU entspricht dies einem physiologischen Prozeß (Gestaltung der Oberfläche durch Furchung und Degeneration), der normalerweise erst im Säuglingsalter vor sich geht, bei Anenkephalen aber verfrüht einsetzt. Die Nebennieren der Anenkephalen sind ein «Miniaturbild einer Säuglingsnebenniere». Die erwähnte Hypoplasie wird von allen neueren Autoren bestätigt (KRATSCH, DEPPE).

Histologie: R. MEYER, LANDAU, KRATSCH.

Das ganze Organ, besonders aber die inneren Schichten der Rinde, zeigen Hyperämie, Stauung und stellenweise kleine Blutungen. Die Rinde ist verschmälert. Die Zona glomerulosa ist gut entwickelt, lipidreich, mit kleinen epitheloiden Zellen, die sich in H. E. stark blau färben und schlingenförmig angeordnet sind. Die Stauung ist hier am geringsten. Die beiden inneren Schichten der Rinde kann man in der Regel nicht trennen. KRATSCH spricht von «Zona fasciculoreticularis». Die Zellen werden nach innen immer kernärmer; sie sind radiär angeordnet und erscheinen größer als in der Glomerulosa. Die Zona fasciculoreticularis ist im H. E. peripher bläulich, zentral rötlich gefärbt. Zentral ist die Stauung am ausgeprägtesten mit kleinen Blutungen (LANDAUS Degenerationszone).

Im Sudan-Präparat (MEYER) erscheint die Peripherie gleichmäßig feintropfig, die Mittelzone ungefärbt und das Zentrum ungleichmäßig großtropfig. Dies entspricht dem normalen Befund bei reifen Neugeborenen, während unreife Föten bis zum vierten und fünften Monat eine diffuse Fettverteilung aufweisen.

In der Kapsel fand KRATSCH massenhaft akzessorische Rindenknötchen.

Die Beobachtungen bei den übrigen endokrinen Organen (Thymus, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Pankreas und Keimdrüsen) widersprechen sich zum Teil sehr stark. Im ganzen scheinen jedoch keine für Anenkephalie typischen Veränderungen vorzukommen, außer einer auffälligen Hyperämie.

BROWNE, KOHN und GIORDANO beschreiben unter ihren Fällen eine deutliche Vermehrung des subkutanen Fettgewebes, die sie als endokrine Störung betrachteten. R. MEYER und DEPPE konnten diese Fettsucht nicht nachweisen.

Interessant ist die Verteilung der Anenkephalie auf die Geschlechter. MERLETTI untersuchte 76 Anenkephale und fand davon 81,6% weibliche Föten; DEPPE untersuchte 82 Anenkephale und kam auf 76% Mädchen. OSSENKOPF führt diese ungleiche Verteilung auf die geringere Vitalität der männlichen Föten zurück, die beim Auftreten von Mißbildungen schon in frühen Stadien zugrunde gehen und sich der Beobachtung entziehen.

ÜBRIGE ORGANE

Die meisten Autoren fanden unter ihren Anenkephalen gehäufte Nebenmißbildungen, wie Gaumen- und Lippenspalten, Fußdeformitäten, Atresien, Hernien, Herz- und Nierenmißbildungen, polyzystische Parenchymdegenerationen usw.

DEPPE hingegen berichtet über 82 Anenkephale, die seziiert wurden, und stellte die beobachteten Nebenmißbildungen zusammen. Als Ergebnis dieser Untersuchung führt er aus: «Anenkephalische und amyelische Kinder zeigen mit Ausnahme der Befunde am Achsenskelette und an den Nebennieren keine für Anenkephalie charakteristischen Mißbildungen.» Die verschiedene Größe, Weite und Ausdehnung der Wirbelsäulenspalte pflege auch keine grundsätzlichen Entwicklungsfehler der Eingeweideorgane nach sich zu ziehen.

Anenkephalie als Syndrom

BROWNE und GIORDANO fassen die Anenkephalie nicht nur als eine Mißbildung des Gehirns auf, sondern als eine Gruppe von konstant miteinander auftretenden Symptomen. Sie stellen beide eine Reihe von Veränderungen auf, die das «anenkephale Syndrom» kennzeichnen. GIORDANO betont vor allem die mesenchymale Hypoplasie. Vergleicht man die diesbezüglichen Angaben in der Literatur miteinander und hebt man diejenigen hervor, die von den meisten Autoren bestätigt worden sind, so zeigen die Anenkephalen neben den Veränderungen am Axialskelett und am Zentralnervensystem:

1. eine Unterentwicklung des Bewegungsapparates
2. eine Hypoplasie der Nebennieren
3. Anomalien der Hypophyse betreffend Feinbau und Lage.

Fettsucht und begleitende Mißbildungen scheinen inkonstant zu sein.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wurden neun Anenkephale aus der Sammlung des Pathologischen Institutes der Universität Basel seziiert. Die Föten waren sämtlich durch Injektion von JORES I (Formalin 4%, Karlsbader Salz und Chloralhydrat) in die Nabelvene oder in die Femoralarterie fixiert und in 4% Formalinlösung aufbewahrt. Einige von ihnen wiesen trotzdem ziemlich fortgeschrittene Verwesungszeichen auf, was leider vor allem die histologische Untersuchung störte. Das Ziel der Arbeit war, eine möglichst umfassende Übersicht über die Morphologie der Anenkephalen zu bekommen. Unter unserem Material befanden sich zwei Hemikephale, drei Anenkephale mit Kranioschisis und vier Anenkephale mit Kraniorachischisis. Um Wiederholungen zu vermeiden, werden nun die einzelnen Föten nach dem Grad ihrer Mißbildung in die obigen Kategorien zusammengefaßt beschrieben, da innerhalb einer Gruppe jeweils eine große Ähnlichkeit der Veränderungen besteht.

1. Zwei Fälle von Meroanenkephalie (Hemikephalie)

Fall I: Männlicher Föt von 46 cm Länge und 1970 g Gewicht

Fall II: Weiblicher Föt von 42 cm Länge und 2040 g Gewicht

Beide sind äußerlich reif. Die Haut ist außer über dem Schädeldefekt intakt. Bei Fall I besteht eine Syndaktylie der 2., 3. und 4. Phalange des linken Fußes. Im übrigen sind die Extremitäten normal. An den äußeren Genitalien und an

den Körperöffnungen ist nichts Besonderes festzustellen. Die inneren Organe sind wohlgebildet und an gewohnter Stelle zu finden. Fall I zeigt lediglich eine unvollständige Lappung des rechten Lungenflügels. Im histologischen Präparat sind fast alle Organe hyperämisch, was wohl auf Erstickungstod zurückzuführen ist. Immerhin fällt auf, daß die endokrinen Organe eine ganz besonders ausgeprägte Hyperämie aufweisen, mit Blutungen und Verdrängung des Organ-
gewebes. Die Nebennieren liegen an normaler Stelle. Sie sind sehr klein. Histologisch bieten sie das bei Anenkephalie typische Bild: Verschmälerung der Rinde auf Kosten der inneren Zonen, von außen nach innen zunehmende Hyperämie mit Blutungen in der Mark-Rindengrenze. Das Mark selber ist unauffällig. Es finden sich in beiden Fällen zahlreiche Rindenadenome. Die Hypophysen ließen sich leicht in der abgeflachten Sella abpräparieren. Sie wiesen keinerlei Verbindung mit den Gehirnresten auf. Histologisch zeigen sie einen eintönigen Bau mit relativ zahlreichen eosinophilen Zellen und starker, gegen die Peripherie hin zunehmender Hyperämie. An einzelnen Stellen sind die Hypophysenzellen durch die Erythrozyten zu Inseln und Balken zusammengedrängt. (Eine genaue Zelldifferenzierung war bei unseren Präparaten wegen der Formfixierung nicht möglich.) Jedenfalls war keine Spur einer Neurohypophyse zu finden. Einen interessanten Befund boten die Ovarien von Fall II, in welchen, neben Primordial- und Graafischen Follikeln, mehrere zum Teil bluterfüllte Follikelzysten lagen. Die übrigen endokrinen Organe waren normal gebildet und entsprachen denen gesunder Neugeborener.

Die Mißbildung des *Achsenskelettes* beschränkte sich bei diesen beiden Fällen auf den Schädel. Die Wirbelsäule war intakt mit normaler Anzahl von Wirbelbogen, der vollständig geschlossene Wirbelkanal führt in das normal begrenzte und gebildete Foramen occipitale der Schädelbasis. Die Verbildung fängt im Schädel an, der bei beiden Föten in analoger Weise betroffen ist. Schon äußerlich gewinnt man den Eindruck, daß kein Gehirn vorhanden sei, indem der Schädel fast geradlinig von der Stirn zum Nacken abfällt. Die Gesichtszüge sind plump, die Ohren stehen ab, die Augen liegen weit auseinander, die Nase ist platt mit breiter Wurzel. Prinzipiell weist aber das Gesicht keinen anatomischen Fehler auf. Hingegen zeigt das Schädeldach in der Medianlinie einen größeren Defekt, aus welchem ein unregelmäßig gelapptes, schwammig blutreiches Gebilde wie eine Hernie herausragt. Die behaarte Kopfhaut ist an der Stelle ebenfalls unterbrochen und geht über in eine zarte, durchsichtige Membran, welche das lappige Gebilde umhüllt. In Fall I liegt der Knochendefekt im Bereich des Os frontale, in Fall II an Stelle der ossa parietalia – der äußere Aspekt der Verunstaltung ist entsprechend. Bei der Eröffnung des Schädels stellt man zunächst fest, daß der Schädelinnenraum auf das äußerste reduziert ist. Die Schädelkalotte sitzt der Basis wie ein niedriges, flaches Dach auf und läßt nur im Gebiet der unpaaren hinteren Schädelgrube Raum für Weichteile. Die Knochen sind auffällig plump, verdickt und formlos; außerdem sind sie untereinander fest verlötet. Die Grenzen der einzelnen Schuppen sind nicht, wie normalerweise in dem Alter, durch offene Nähte und Fontanellen, sondern durch seichte, vollkommen verknöcherte Rinnen ge-

zeichnet. In Fall I fehlt das Frontale vollständig, in Fall II sind die Parietalia nicht als Schuppen, sondern als schmale Spangen ausgebildet, woraus sich der Defekt erklärt. Die Schädelbasis ist ähnlich verunstaltet: plumpe, flache Sella turcica, dicke, kurze Felsenbeinpyramiden, die vordere Schädelgrube nicht ausgebildet, die mittleren als seichte Rinnen, die hintere endlich als unpaare, trichterförmig in das Hinterhauptsloch endende Grube.

Es kann hier nicht auf die genaue Analyse und Beschreibung der einzelnen Schädelteile eingegangen werden (dazu müßte das Präparat mazeriert sein). Es muß lediglich betont werden, daß (mit Ausnahme des Stirnbeins in Fall I) jeder Schädelknochen und -fortsatz wenigstens als Rudiment nachzuweisen ist, und daß namentlich alle Foramina zum Durchtritt der Nerven an normaler Stelle zu finden sind. Der Schädelinhalt ist entsprechend verkümmert ausgebildet. Einzig in der hinteren Schädelgrube sind Rudimente von differenziertem *Hirngewebe* zu finden, in welche das grobanatomisch normale Rückenmark mündet. In Fall I handelt es sich um die Medulla oblongata mit Pyramiden und Oliven, Pons und rudimentären Kleinhirnhemisphären. In Fall II ist bloß die Medulla als spindelförmige Verdickung des Rückenmarks sicher zu erkennen, das Relief ist primitiv, Pyramiden und Oliven sind nicht zu finden. Hingegen sind die Abgänge der Hirnnerven XII bis VI nachzuweisen, wenn auch nur als dünne Fäden. Am Rückenmark sind hintere und vordere Wurzeln wohlgebildet, die Spinalganglien in normaler Zahl vorhanden, allerdings oft von subduralen Blutungen umgeben. Nach vorn verschmälern sich die Hirnrudimente und gehen, da wo sie die hintere Schädelgrube verlassen, ohne scharfe Grenze in eine faserige, bandförmige Membran über, welche den niedrigen Raum zwischen Schädelbasis und -dach ausfüllt. Die auf Schnitt gelblichweiße Farbe des Hirngewebes wird allmählich ersetzt durch die braunrote der Membran. Das Ventrikelsystem, das im Gebiet des Rhombenkephalon und Metenkephalon gut ausgebildet war, löst sich in einzelne Spalten auf. Die Membran selbst läßt sich aber weiter verfolgen. Sie tritt durch den Knochendefekt im Schädeldach hinaus und weitet sich außerhalb des Schädels zu dem oben beschriebenen kammartigen Gebilde aus. Dieses erscheint auf Schnitt aus schwammigem, unregelmäßig gelapptem, äußerst blutreichem Gewebe bestehend, das von zahlreichen Zysten, Septen und dichten Strängen durchsetzt ist. Die Hohlräume und Zysten sind teils von Blut, teils von einer klaren Flüssigkeit erfüllt.

Zusammenhang zwischen diesen Gebilden und dem Ventrikelsystem läßt sich nicht nachweisen. Die Hirnhäute sind im Bereich der Hirnreste durch Blutungen verdickt und braunrot verfärbt, nach vorn lassen sie sich von der erwähnten Membran nicht mehr unterscheiden. Die restlichen Hirnnerven konnten – mit Ausnahme von I und IV – alle von ihrem Durchtritt durch die Foramina der Schädelbasis bis an die Membran verfolgt werden. Hier enden sie offenbar blind. Der Opticus läßt sich vom wohlgebildeten Bulbus bis an das Periost der seitlichen Keilbeinkörperwände freipräparieren.

Die histologische Untersuchung wurde so vorgenommen, daß das im Zusammenhang herauspräparierte Zentralnervensystem in eine Anzahl von Quer-

schnitten zerlegt wurde, von denen mikroskopische Präparate angefertigt wurden. Die Schnitte durch das über den Schädel herausragende pseudokenphalische Gewebe zeigen folgendes Bild: Die Lupenvergrößerung läßt einen lappigen Bau mit grober, unregelmäßiger Nachahmung von Hirnwindungen erkennen. Im Innern zahlreiche weite und strotzend gefüllte Blutgefäße, kleine Zysten in lockerem Bindegewebe und große unregelmäßig begrenzte Hohlräume, deren Lumen von plexus-chorioideus-ähnlichen Wucherungen fast ganz erfüllt ist. Bei Anwendung starker Vergrößerung erweist es sich, daß das ganze Gebilde von einem flachen, mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel bedeckt ist, welches an der Peripherie in die normale behaarte Epidermis übergeht. Darunter findet sich lockeres Bindegewebe, durchsetzt von zahlreichen, sehr weiten, sinusartigen Blutgefäßen. Daneben breiten sich unregelmäßige Hohlräume mit zahlreichen Ausbuchtungen aus, die von einschichtigem, kubisch bis zylindrischem Epithel ausgekleidet sind. Das Epithel bildet nach dem Lumen zu papillomatöse Wucherungen und zeigt große Ähnlichkeit mit Plexus chorioideus. Im Lumen selber findet sich ein homogener, kaum färbbarer Inhalt. Endlich liegen im Innern des Gebildes noch große, teils isolierte, teils zusammenhängende Knoten und Züge von dichter feinfaseriger Struktur. In dem Fasernetz liegen kleine Zellen mit rundlichen Kernen, deren Protoplasma zarte Ausläufer bildet. Hie und da lassen sich auch größere Zellen mit bläschenförmigen Kernen und stärker färbbarem Protoplasma, selten aber richtige Pyramidenzellen entdecken. Das ganze Gewebe ist durchsetzt von zahlreichen Blutungen.

Kaudalwärts verändert sich das Bild insofern, als Blutungen, Bindegewebswucherungen und Zysten abnehmen, an Stelle der unregelmäßigen Hohlräume ein zentraler, ventrikelartiger Hohlraum tritt, der von richtigem Ependym ausgekleidet ist, und die Knoten von Nervengewebe sich in symmetrisch angeordnete Kerne und in eine periphere Schicht anordnen, in der immer zahlreichere Nervenzellen nachzuweisen sind.

Im Gebiet des rudimentären Gehirns endlich sieht man normales Hirngewebe, nur ist der Ventrikel sehr weit und nicht ganz symmetrisch, die Windungen des Kleinhirns zum Teil rudimentär, zum Teil durch Blutungen zerstört. Die Pia ist verdickt, von ausgedehnten Blutungen umgeben. In den Schnitten, die durch die Medulla führen, ist, außer Blutungen im Hirngewebe, nichts Besonderes mehr zu finden.

Das *Rückenmark* ist im allgemeinen wohlgestaltet. Graue und weiße Substanz sind deutlich differenziert. Die Querschnittsdurchmesser erscheinen im Verhältnis zu den Spinalganglien zu klein. Die Vorderhornzellen sind zahlreich angelegt, die vorderen Wurzeln eher dünn. Subdural finden sich wiederum ausgedehnte Blutaustritte. In Fall II ist der Zentralkanal auf der Höhe des Cervicalmarks verdoppelt: neben einem größeren zentral gelegenen Kanal findet sich seitlich noch ein kleinerer Kanal, der ebenfalls von Ependym ausgekleidet ist. In beiden liegen Erythrozyten. In den Schnitten durch das Thorakalmark findet sich nur noch ein einzelner Kanal, der aber nach lateral eine kleine Ausbuchtung aufweist (siehe Abb. 1).

2. Drei Fälle von Anenkephalie (ohne Amyelie)

Fall III: Weiblicher Föt von 42 cm Länge und 2500 g Gewicht

Fall IV: Weiblicher Föt von 44 cm Länge und 2390 g Gewicht

Fall V: Männlicher Föt von 40 cm Länge und 1450 g Gewicht

Die beiden ersten sind äußerlich reif, der letzte weist hingegen alle Zeichen von Unreife auf. Bei Fall IV besteht eine angedeutete Hackenfuß-Stellung; sonst sind die Extremitäten der drei Föten normal. Die Sektion der inneren Organe brachte bei Fall IV eine doppelseitige Hydronephrose mit Hydroureteren zutage, die durch Schleimhautwulstbildung am Blasenausgang bedingt war, bei Fall V einen einseitigen Leistenhoden. Alle drei Föten zeigten auch

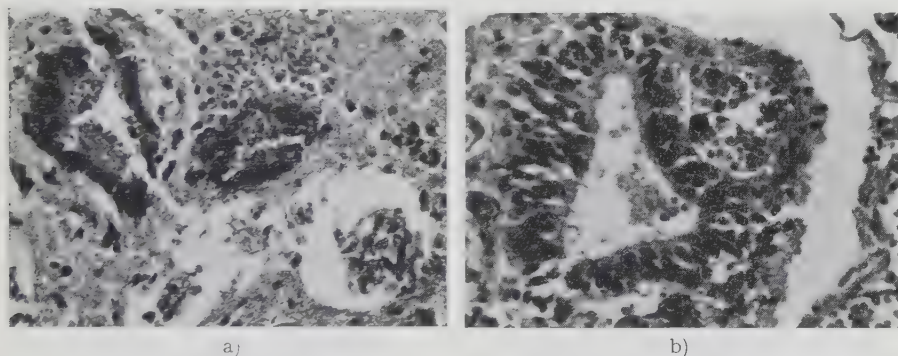


Abb. 1

Zentralkanal. Vergr. 260fach. Fall II. H. E. (Meroanencephalie). Das äußerlich normale Rückenmark zeigt hier histologische Anomalien. Der Zentralkanal ist im Cervicalmark verdoppelt und von Erythrozyten erfüllt (a); im Thorakalabschnitt findet sich nur ein einzelner Kanal mit einer seitlichen Ausbuchtung (b). Die Blutgefäße der Umgebung sind sinusartig erweitert und prall gefüllt. Blutungen.

hier wiederum untergewichtige Nebennieren. Im übrigen kein abnormer makroskopischer Befund an den inneren Organen. Mikroskopisch findet sich eine auffällige Hyperämie der endokrinen Organe. Die Nebennieren zeigen den gleichen Befund wie die der ersten beiden Fälle: wiederum Rindenadenome. Die Hypophyse konnte nur in einem der drei Fälle nachgewiesen werden (Fall V). Sie befand sich in einer seichten Einsenkung über dem hinteren Keilbeinkörper und war makroskopisch kaum von der Umgebung abzugrenzen. (Bei Fall III wurde das ganze Keilbein entkalkt und in Serie geschnitten; wegen eines technischen Fehlers waren die Schnitte jedoch nicht auszuwerten.) Die gefundene Hypophyse weist histologisch nur neutrophile Zellen in lockeren epithelialen Verbänden auf. Eosinophile sind nicht zu sehen. Es herrscht eine maximale Blutfülle mit zahlreichen Blutaustritten, besonders in der Peripherie. Die Zellbalken sind durch die blutüberfüllten Kapillaren weit auseinandergedrängt.

Alle drei Föten dieser Gruppe wiesen Mißbildungen der Mundhöhle auf: Föt V eine Hasenscharte, Föt III und IV unvollständige Gaumenspalten.

Die Mißbildung des Achsenskelettes ist bei dieser Gruppe schon viel tiefergreifender als bei der letzten. Zwar ist auch hier die Wirbelsäule bis in die obersten Abschnitte normal gebildet, das heißt, die Wirbelbogen sind geschlossen. Nur bei Fall V sind die vier obersten Halswirbel mitgespalten. In allen Fällen zeigt die Röntgenaufnahme Aufsplitterung der Knochenkerne in den obersten Halswirbeln. Außerdem weist die Halswirbelsäule eine spitzwinklige Knickung auf, die obersten Halswirbel bilden mit der Schädelbasis einen nach vorn offenen spitzen Winkel, der im unteren Halsteil durch eine Lordose ausgeglichen wird. Diese Winkelbildung, welche bei der Gruppe der Hemi-kephalen nur angedeutet war, ist bei der nächsten Gruppe noch viel ausgesprochener. Sie trägt wesentlich zum äußeren Aspekt der Föten dieser Gruppe bei, die aussehen, als ob sie keinen Hals hätten. Das Gesicht schaut außerdem nach oben, die Ohrmuscheln, welche in allen Fällen plump und wenig differenziert sind, stehen auf der Höhe der Schultern. Das Gesicht ist im übrigen ähnlich grob gezeichnet wie bei der vorigen Gruppe. Die Bulbi treten noch stärker heraus. Das Schädeldach fehlt in zwei Fällen vollständig (Fall III und IV); bei Fall V fehlen nur die Squamae occipitales. Nach längerem Suchen konnten diese als leistenförmige Rudimente an beiden seitlichen Rändern der Schädelbasis gefunden werden. Das Foramen occipitale ist nicht als Foramen, sondern nur als nach hinten offene Rinne ausgebildet. Die Felsenbeinpyramiden sind noch plumper ausgebildet als bei den Föten der ersten Gruppe; sie verlaufen fast horizontal in der Schädelbasis. Schädelgruben sind nicht einmal angedeutet. Die Sella turcica fehlt ganz. Die Schädelbasis ist bedeckt von einer teils schwammigen, teils faserigen Membran, ähnlich wie in den Fällen der ersten Gruppe, nur daß hier keine Hirnrudimente vorhanden sind und der allmähliche Übergang der Area in Nervengewebe im Gebiet des Cervicalmarks stattfindet. Auch hier waren trotz der intensiven Mißbildung der Schädelbasis alle Öffnungen zum Durchtritt der Nerven und Gefäße vorhanden. Die Fissura orbitalis cerebialis ist nach oben offen; die Alae magnae sind nur kümmerlich angedeutet. Die Hirnnerven ziehen, soweit sie im einzelnen zu beurteilen sind, als dünne Fäden durch die Dura hindurch und enden alle blind in der Area cerebrovasculosa. Gefunden wurden II, III, VII, VIII, IX, X und XI. Bulbi und Labyrinth wurden nicht histologisch untersucht, erschienen aber makroskopisch normal.

Am Rückenmark besteht eine deutliche Mikromyelia. Überall sind subdurale Blutungen zu finden. Histologisch bietet die Area cerebrovasculosa das oben beschriebene Bild.

3. Vier Fälle von Anenkephalie mit Amyelie (*Kraniorachischisis*) (Abb. 2 u. 3)

Fall VI: Weiblicher Föt von 35 cm Länge und 1440 g Gewicht

Fall VII: Weiblicher Föt von 28 cm Länge und 970 g Gewicht

Fall VIII: Männlicher Föt von 30 cm Länge und 1240 g Gewicht

Fall IX: Weiblicher Föt von 38 cm Länge und 1710 g Gewicht

Alle weisen Zeichen von Unreife auf. Fall VII ist schlecht erhalten. Die Föten bieten äußerlich den eindrucksvollen Anblick der «Krötenköpfe» in

ihrer ausgeprägtesten Form dar. Über dem mißgebildeten Schädel und der offenen Wirbelsäule kommt es zu einem zusammenhängenden, zungenförmigen Defekt der äußeren Haut, der sich von der Stirn über Hinterkopf und Rücken bis auf die Höhe der Lendenwirbelsäule erstreckt und von einem Haarkranz umgeben ist. Der Hautdefekt ist breiter als der Knochendefekt. Ringsum geht die Haut über in eine hauchdünne, gefäßhaltige Membran (Membrana epitheloserosa), die außen Rückenmuskulatur, median die Rückenmarksrudimente durchschimmern läßt. Der Kopf ist stark nach hinten übergedreht, so daß das Gesicht nach oben sieht und die extrem hervortretenden Bulbi die höchsten Punkte des Schädels bilden. Außerdem ist kein äußerlich sichtbarer Hals vorhanden; der Kopf sitzt den Schultern unmittelbar auf. Das Gesicht ist ähnlich verunstaltet wie in den vorigen Fällen: plumpe Nase, offener Mund mit dicker Zunge, Augen weit auseinanderliegend.



Abb. 2

Anenkephalie und Amyelie bei Kraniorachischisis totalis (Fall VII). Die Area cerebrovasculosa tritt tumorförmig hervor. Typischer Krötenkopf mit Fehlen des Gehirnschädels und Verunstaltung des Gesichtes (s. Text).



Abb. 3

Anenkephalie und Amyelie (Fall VII). Ansicht von hinten. Area cerebrovasculosa und Area medullovasculosa.

In jedem der vier Fälle wurde eine Gaumenspalte gefunden, dreimal eine unvollständige, von der Schleimhaut überbrückt; in Fall IX eine vollständige mit Verdoppelung der Uvula. Die Sektion der inneren Organe ergab in Fall VI einen vollständigen Vorhofseptumdefekt mit Fehlen des linken und Dilatation des rechten Herzohrs. Die übrigen Gefäßverhältnisse waren normal. In Fall VII lag eine wohl durch die extreme Kyphoskoliose bedingte Hypoplasie des linken Lungenflügels vor. In Fall VIII doppelseitige Leistenhoden. Die

Nebennieren wurden in allen Fällen an normaler Stelle gefunden. Sie waren im Verhältnis zu den übrigen Organen der Föten stets stark verkleinert, in einem Fall kaum linsengroß! Histologisch zeigten sie das eingangs beschriebene Bild. Die Hypophysen zu finden, machte große Mühe. Es gelang nur in drei von vier Fällen. Die Drüse lag stets atypisch, knapp unter der Area cerebrovasculosa auf der Höhe des hinteren Keilbeinkörpers. Der Canalis craniopharyngicus war nur in einem Fall durchgängig; er enthielt nur Gefäße und Bindegewebe. Histologisch fand man in der Hypophyse eine extreme Hyperämie mit erweiterten Gefäßen und Blutaustritten. Die Zellen waren alle chromophob. Sie lagen in einzelnen Strängen und Inseln, durch Blutungen auseinandergedrängt (Abb. 4). In einem Fall sieht man im Zentrum einen von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umgebenen Knoten von kleinen, gliaähnlichen Zellen. Es könnte sich hier vielleicht um die Anlage der Neurohypophyse handeln. Mit

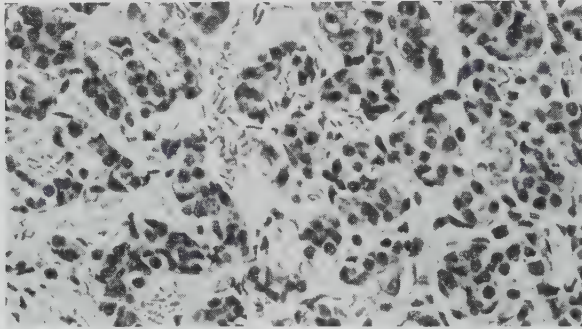


Abb. 4

Hypophyse. Fall VII (Anenkephalie mit Amyelie). Vergr. 260fach. H. E. Hyperämie und Blutaustritte haben hier maximale Grade erreicht. Die Hypophysenzellen sind zu schmalen Zellbalken und Inseln zusammengedrängt.

Sicherheit konnten jedoch nirgends Anteile des Hypophysenhinterlappens gefunden werden. Die übrigen endokrinen Organe wiesen außer der Hyperämie keine Besonderheiten auf.

Das Achsenskelett ist hier in seiner ganzen Ausdehnung von der Mißbildung betroffen. Die Wirbelbogen sind von der Halswirbelsäule bis zu den oberen Lendenwirbeln offen; der Wirbelkanal bildet eine seichte Rinne. Ein Schädeldach ist nicht ausgebildet, die Schädelbasis liegt frei, nur von der Area cerebrovasculosa bedeckt. Ein Foramen occipitale ist auch hier nicht ausgebildet. Die Rudimente der Schuppen sind als schmale Spangen zu finden. Das Frontale ist äußerst kümmerlich ausgebildet, in seinen beiden Teilen zu Querleisten verschmälert, wobei paries frontalis und eigentliche Squama frontalis einen spitzen, nach hinten offenen Winkel miteinander bilden. Die Orbita ist dadurch stark verkleinert, die Bulbi liegen zu drei Vierteln frei. Die Schädelbasis ist analog der Gruppe 2 verbildet. Die Felsenbeinpyramiden liegen quer, das Keilbein, das keine Spur einer Sella turcica aufweist, bildet den höchsten Punkt, von dem aus der Schädelgrund nach allen Seiten hin, nach hinten aber am steilsten, abfällt. Die Foramina der Nerven sind vorhanden, wenn auch lage-

mäßig verzerrt. Die Wirbelsäule bildet im Halsteil und im oberen Brustteil Z-förmige, kyphoskoliotische Knickungen, dergestalt, daß die oberen Halswirbel fast parallel zur Schädelbasis verlaufen, während untere Halswirbel und obere Brustwirbel einen nach hinten offenen Winkel in der Art einer Lordose bilden. Röntgenologisch können Verschiebungen der Wirbelkörperkerne nachgewiesen werden.

Das *Zentralnervensystem* ist ebenfalls in seiner ganzen Ausdehnung betroffen (Abb. 5 u. 6). An Stelle des Gehirns findet man die schon beschriebene

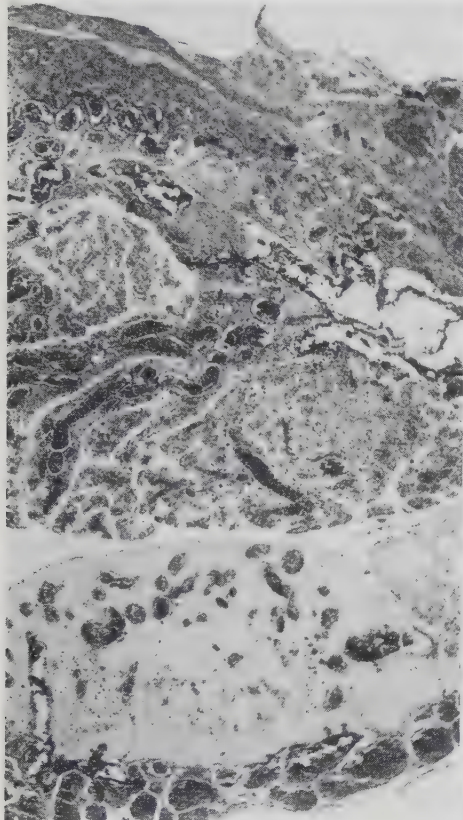


Abb. 5

Area cerebrovasculosa. Fall VIII (Anenkephalie mit Amyelie). Vergr. 28fach. H. E. Völlig ungeordneter Bau. Zahlreiche extrem erweiterte und strotzend gefüllte Blutgefäße. Kleine und größere Blutungen. Basal große Gliaknoten von dichtem Bau, ebenfalls von Blutungen durchsetzt. Im Zentrum unregelmäßige Hohlräume, die vollständig von plexus-chorioideusähnlichen Wucherungen ausgefüllt sind; lockeres Bindegewebe und kleine Blutzysten. An der Oberfläche mehrschichtiges, zum Teil verhornendes Plattenepithel, das an der Peripherie in die normale Kopfhaut übergeht.



Abb. 6

Area medullovasculosa. Gleicher Fall. Vergr. 33fach. H. E. Querschnitt auf der Höhe von Th. 5, im Bereich der Rachischisis. Das Rückenmark liegt offen. Median die Anlage des Canalis centralis: nach dorsal offene Rinne, von einschichtigem, kubischem Epithel (Ependym) ausgekleidet. Nervengewebe der Umgebung geordnet, aber wenig ausdifferenziert, von zahlreichen Blutungen durchsetzt.

Area oder Substantia cerebrovasculosa. Kaudalwärts folgt die Area den Krümmungen der Wirbelsäule, was die Übersicht erschwert. Nach ihrer Loslösung von der Unterlage zeigt jedoch die Area medullovasculosa im Gegensatz zum pseudencephalischen Tumor eine bestimmte Struktur, indem vom Pseudencephalon ausgehend ein medianes, longitudinales, etwa 1 cm breites Band, das in der Mitte rinnenförmig vertieft ist, bis zum unteren Ende des Hautdefektes zieht. Dieses Band zeigt eine weichere Konsistenz und eine hellere Farbe als das umgebende Gewebe, wodurch es schon bei oberflächlicher Betrachtung auffällt. Gegen die Peripherie hin geht es, scharf begrenzt, in die durchsichtige Membrana epitheloserosa über, welche ihrerseits an die mit einem Haarkranz bedeckte, normale Haut stößt. Am kaudalen Ende des Defektes taucht das mediane Band unter die normale Haut. Die Wurzeln der Spinalnerven und die Fasern der Cauda equina, welche im untersten, noch geschlossenen Teil des Wirbelkanals verlaufen, münden in dieses Band hinein. Die Spinalwurzeln sind in normaler Anzahl vorhanden, aber nur schwächlich ausgebildet.

Die histologische Untersuchung bestätigt die Annahme, daß es sich bei dem Band um die offene Medullarrinne handelt. Es wurden Querschnitte auf verschiedenen Höhen untersucht. Die Schnitte durch die Gegend der Medulla zeigen völlig ungeordnetes Gewebe: Gliaknoten, Bindegewebszüge, Plexus-chorioideus-Wucherungen und ausgedehnte Blutungen nebst zahllosen erweiterten Blutgefäßen. Tiefer unten, im Gebiet des Cervical- und Thorakalmarks kommt es zu einer in allen Fällen typischen Anordnung. Im Zentrum des Bandes liegen einigermaßen symmetrisch in die Breite angeordnete Knoten von Nervengewebe mit Nervenfasern, Glia und einigen typischen Nervenzellen. Dazwischen ziemlich regellooses Bindegewebe mit erweiterten und scheinbar gewucherten Blutgefäßen, perivaskulären Hämosiderinablagerungen und Blutungen. Blutungen finden sich auch in den Nervengewebsknoten. Die Oberfläche des Bandes ist in der Mitte von einem einschichtigen kubischen Epithel bedeckt, das sich von beiden Seiten gegen die Medianlinie in das Nervengewebe einsenkt. Das Epithel sieht aus wie Ependym. Man kann sich vorstellen, daß es sich um das Ependym des offenen Zentralkanal in der Neuralrinne handelt. In der Peripherie ist beidseits normale, behaarte Epidermis zu sehen. Zentralwärts geht diese in ein flaches Plattenepithel über (Membrana epitheloserosa). Auch unter der Epidermis finden sich zahlreiche Blutaustritte. Lateral in der Tiefe sind Spinalganglien sichtbar, von denen aus Nervenfasern in die Nervengewebsknoten des Zentrums ziehen.

Rein aspektmäßig deuten diese Bilder auf eine offengebliebene Neuralrinne mit Zerstörungen durch Blutungen und Glia- und Bindegewebswucherungen. In den kaudalsten Abschnitten des Rückenmarks, da wo es unter die normale Haut taucht, beobachtet man ein ganz anderes histologisches Bild: hier ist ein rudimentäres, geschlossenes Rückenmark mit Zentralkanal, wohlausgebildeten Vorderhornzellen, Vorder- und Hinterhörnern zu sehen.

Allerdings sind weiße und graue Substanz von ausgedehnten Blutungen durchsetzt, der Zentralkanal oft abnorm gestaltet – entweder ausgezogen spaltförmig oder in mehrere kleine Kanäle zersplittert, oft mit blutigem Inhalt.

Es finden sich auch hier subdurale Blutungen; außerdem erscheint das Rückenmark stark mikromyelisch, besonders seitlich abgeflacht. Die Blutungen sind bis in die Cauda equina hinein zu verfolgen.

Tabelle I
Mißbildungen

Fall	Zentralnervensystem	Axialskelett	Übrige Mißbildungen
I	Meroanencephalie (Hemikcephalie)	Kranioschisis frontalis	Syndaktylie Unvollständige Lungenlappung
II	Meroanencephalie Verdoppelung des Zentralkanals	Kranioschisis parietalis	Ovarialzysten
III	Holoanencephalie (Anencephalie)	Kranioschisis totalis	Palatoschisis
IV	Holoanencephalie	Kranioschisis totalis	Palatoschisis Doppelseitige Hydro- nephrose Hackenfuß beidseits
V	Holoanencephalie	Kranioschisis occipitalis Rachischisis cervicalis	Hasenscharte Leistenhoden
VI	Holoanencephalie Amyelie	Kraniorachischisis totalis	Palatoschisis Vorhofseptumdefekt
VII	Holoanencephalie Amyelie	Kranioschisis totalis Rachischisis cervicalis et thoracalis	Palatoschisis Hypoplasie der linken Lunge
VIII	Holoanencephalie Amyelie	Kraniorachischisis totalis	Palatoschisis Leistenhoden beidseits
IX	Holoanencephalie Amyelie	Kraniorachischisis totalis	Palatoschisis Verdoppelung der Uvula

IV. EPIKRISE

Fassen wir unsere Untersuchungsergebnisse zusammen, so stimmen sie im wesentlichen mit den Angaben überein, die wir in der neueren Literatur über Anencephalie fanden.

Zwei wichtige anatomische Probleme im Syndrom der Anencephalie sind:

1. Verhältnis von zentraler Mißbildung zu Nebenmißbildungen
2. Verhalten der endokrinen Organe.

In unseren Fällen ging die Spaltbildung des Schädels und des axialen Skelettes ziemlich parallel mit der Mißbildung des Zentralnervensystems. *Haupt- und Nebenmißbildungen* sind in Tabelle I zusammengestellt. Es können deutlich drei Gruppen unterschieden werden:

1. Leichte Fälle mit begrenzter Mißbildung nur des Schädels und nachweisbaren Hirnresten (Meroanencephalie).
2. Mittelschwere Fälle mit Fehlen von Gehirn und Hirnschädel, aber ohne Beteiligung des Rückenmarks (Holoanencephalie).

3. Schwere Fälle, bei denen Zentralnervensystem und Axialskelett in ihrer ganzen Ausdehnung betroffen sind (Holoanencephalie mit Amyelie).

Auffällig ist, daß bei schweren und mittelschweren Fällen, das heißt bei Holoanencephalie, in sechs von sieben Fällen eine mehr oder weniger vollständige Palatoschisis beobachtet wurde. Die übrigen Nebenmißbildungen (Syndaktylie, Hakenfuß, Ovarialzysten, Hydronephrose usw.) scheinen, wenn auch relativ gehäuft, so doch ohne zwangsläufige Abhängigkeit vom Grad der Spaltmißbildung aufzutreten.

Die *endokrinen Organe* untersuchten wir in jedem Fall histologisch. Die *Hypophyse* wurde nur in sechs von neun Fällen gefunden, doch ist das Fehlen der Drüsen in drei Fällen wohl auf eine ungeeignete Sektionstechnik zurückzuführen. Histologisch fand man in Hypophyse I und II reichlich eosinophile Zellen; in allen anderen Fällen lagen nur chromophobe Zellen vor. Auffällig war, daß die Hyperämie mit dem Grad der Mißbildung deutlich zunahm. Den Canalis craniopharyngicus fanden wir nur in einem Fall offen; er enthielt kein Hypophysengewebe. In allen unseren Fällen von Holoakranie lag die Hypophyse über dem Keilbeinkörper, umgeben von der Area cerebrovasculosa. Bei den Meroakranii lag sie in der Sella turcica.

Die *Nebennieren* wurden in jedem Fall an normaler Stelle gefunden. Stets waren sie untergewichtig. Am deutlichsten in Fall VI, wo die Drüsen zusammen nur 0,2 g wogen (normal 5–6 g!).

Die übrigen endokrinen Organe (Thymus, Thyreoidea, Epithelkörperchen, Pankreas, Keimdrüsen) wiesen außer der allgemeinen Hyperämie und den Follikelzysten in Fall II keinen abnormen Befund auf.

Die *Fettsucht* der Anenkephalen konnten wir nicht nachweisen. Nie wies das subkutane Fettgewebe eine Schichtdicke von über 5 mm auf.

Wie eingangs bemerkt wurde, führen heute die meisten Autoren die spontan auftretenden typischen Kopfmißbildungen auf genetische Ursachen zurück. Sie stützen sich dabei auf die teratologischen Experimente der letzten Zeit. Diese genetischen Ursachen sind Letal- oder Subletalfaktoren, die in einem bestimmten Stadium auf den Keim wirken (Phasenspezifität). Bei der Anencephalie nimmt man eine primäre Verhinderung des Schlusses des Neuralrohres an. Die teratologische Terminationsperiode läge also um die zweite Embryonalwoche, das heißt in dem Zeitpunkt, da sich die Neuralplatte zum Neuralrohr zu schließen beginnt. Augenblasen, Kopf- und Spinalganglien, die bei Anencephalen weitgehend erhalten sind, würden sich durch Selbstdifferenzierung weiterbilden. Nebenmißbildungen können durch Polyphänie der Letalgene erklärt werden.

Es bleibt immerhin zu betonen, daß bei der Anencephalie die Verhältnisse bei weitem nicht so klar sind als zum Beispiel bei der Gruppe der Cyclopie und Arhinenkephalie, die genau erforscht worden sind. Familiäres Auftreten von Anencephalie wurde nie beobachtet.

Experimentell führen nur schwerste Schädigungen zu Spaltmißbildungen vom Grad der Kraniorachischisis. Morphologisch lassen sich nach SOKOLANSKY

Zeichen von Zerstörung nachweisen: Hirnreste (!), Gliawucherungen, Rundzellinfiltrate, Blutungen. Auch wenn man die Theorie der Selbstdifferenzierung berücksichtigt, bleibt die fast normale Entwicklung der Sinnesorgane und der peripheren Nerven nicht restlos erklärt, da sich diese Organsysteme aus der Medullarplatte entwickeln und von Zellmaterial des Zentralnervensystems abhängig sind. Außerdem sind die begleitenden Nebenmißbildungen auffällig uncharakteristisch (DEPPE).

LITERATUR

- BARLOW, D. L.: Apituitarism and the Anencephalic Syndrome. Brit. med. Journal 3236, 15 (1923).
- BROWNE, FR. J.: The Anencephalic Syndrome in its relation to Apituitarism. Edinburgh med. Journal 25, 296 (1920).
- DEPPE, B.: Beitrag zum anatomischen Wesen der Anencephalie, Amyelie und Craniorachischisis. Inaug. Diss. Göttingen 1935.
- DEPPE, B.: Skelettverhältnisse bei Anencephalie. Virchow Archiv 293, 153 (1935).
- GENTILI, A.: Über das Geschlecht der Anencephalen. Ztsch. für Geburtshilfe und Gynäkologie 86, 2835 (1923).
- VON GIERKE, E.: Über Skelettverhältnisse bei Rachischisis. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie 53, 1 (1931).
- GIORDANO, A.: Le disencefalie. Barie 1939.
- HABERFELD, W.: Zur Pathologie des Canalis craniopharyngeus. Frankfurter Ztschr. für Pathologie 4, 96 (1910).
- HAMMER, E.: Über den Einfluß der Gehirnentwicklung auf den Gesichtsschädel. Zieglers Beiträge 91, 571 (1933).
- HINTZE, E.: Die Fontanella lumbosacralis und ihr Verhältnis zur Spina bifida occulta. Arch. f. klin. Chirurgie 119, 410 (1922).
- KIYONO, H.: Pathologische Anatomie der endokrinen Organe bei Anencephalie. Virchow Archiv 257, 441 (1925).
- KOHN, A.: Anencephalie und Nebenniere. Arch. f. mikroskop. Anatomie (Roux) 102, 113 (1924).
- KRATSCH, A.: Nebennierenbefunde bei Anencephalie. Ztsch. f. Geburtshilfe und Gynäkologie 92, 579 (1928).
- LANDAU, M.: Über die Nebenniere bei Anencephalie. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie 24, 404 (1913).
- MATERNA, A.: Skelettverhältnisse bei Craniorachischisis. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie 47, 257 (1930), und 54, 1 (1932).
- MATHIS, H.: Über 9 Fälle von Craniorachischisis. Virchow Archiv 257, 364 (1925).
- MAUKSCH, H.: Verhalten der Hypophyse und des Canalis craniopharyng. bei 9 Fällen von Cranioschisis. Anatom. Anzeiger 54, 248 (1921).
- MEYER, R.: Nebennieren bei Anencephalie. Virchow Archiv 210, 161 (1912).
- OSSENKOPP, G.: Entstehung der kopflosen Mißbildungen. Journ. Psychol. and Neurol. 44, 613 (1932).

- PETRÉN, K. und G.: Beiträge zur Kenntnis des Nervensystems und der Netzhaut bei Anencephalie und Amyelie. *Virchow Archiv* 151, 346 (1898).
- SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und der Tiere. Bd. III, Abt. 2, Mißbildungen des Nervensystems (Ernst P.). Jena 1909.
- SOKOLANSKY, G.: Anatomie und Physiologie des Nervensystems der Anencephalen. *Ztsch. f. d. ges. Neurologie* 118, 532 (1929), und 145, 576 (1933).
- STAEMMLER, M.: Entwicklungsgrad des peripheren Nervensystems bei Anencephalie und Amyelie. *Virchow Archiv* 251, 702 (1924).
- TÖNDURY, G.: Mißbildung und Vererbung. *Archiv Julius-Klaus-Stiftung* 19, 492 (1944).
- WERTHEMANN, A.: Die Mißbildungen des Feten. KOLLER TH. *Lehrbuch der Geburtshilfe* Basel. 1948.
- WINTER, G.: Beiträge zur Kenntnis der Skelettveränderungen bei Anencephalen. *Zieglers Beiträge* 85, 371 (1930).

